

# Rapport

## Kardiomyopatisyndrom (CMS) i Norge

Veterinærinstituttet

Ruth Torill Kongtorp  
Edgar Brun  
Torunn Taksdal  
Atle Lillehaug

Januar 2006



**Veterinærinstituttet**  
National Veterinary Institute

# Innhold

|   |    |
|---|----|
| Innhold .....   | 2  |
| Sammendrag.....   | 3  |
| Innledning.....   | 4  |
| Materialer og metoder .....                               | 5  |
| Histologi .....   | 5  |
| Virologi .....  | 5  |
| Epidemiologi .....  | 5  |
| Klinikk og patologi .....                                 | 6  |
| Virologi .....  | 7  |
| Epidemiologi.....   | 8  |
| Antall utbrudd.....                                       | 8  |
| Årstidsvariasjoner.....                                   | 9  |
| Nye CMS-diagnoser i samme eller senere generasjoner ..... | 10 |
| CMS på lokalitetsnivå - to eksempler.....                 | 11 |
| Bakgrunnsopplysninger og sykdomsutvikling .....           | 11 |
| Miljøforhold på lokalitetene .....                        | 11 |
| CMS-utbruddene .....                                      | 11 |
| Avslutning og videre forskning .....                      | 14 |
| Takk.....   | 15 |
| Referanser .....  | 15 |

## Sammendrag

Kardiomyopatisyndrom (CMS) er en alvorlig hjertelidelse som opptrer hos oppdrettslaks over hele landet. Sykdommen forårsaker store økonomiske tap hvert år, og problemet er økende. Til tross for at CMS har forårsaket sykdomsutbrudd i Norge i mer enn 20 år, har det vært lite forskning på feltet. Årsaken til CMS er derfor ukjent, og det er usikkert om den er smittsom. En rekke årsaksfaktorer har vært diskutert, blant andre virale, postvirale og miljøbetingede, men det er hittil ikke trukket noen sikre konklusjoner i den vitenskapelige litteraturen. I dette studiet ble CMS-situasjonen i Norge undersøkt ved hjelp av histologi og epidemiologi. Det ble dessuten forsøkt å avdekke en mulig viral årsak ved hjelp av dyrking i cellekultur. Fire lokaliteter i Midt-Norge med pågående sykdomsutbrudd ble inkludert i studiet. Det ble dessuten gjort et mer inngående studium av sykdomsutviklingen på to oppdrettsanlegg med CMS, i tillegg til undersøkelser av tilfeller som er diagnostisert ved Veterinærinstituttet de siste fem årene.

Fisk med CMS viste tegn til store sirkulasjonsforstyrrelser både makroskopisk og histologisk. Hos svimere og selvdøde individer var det uttalt betennelse og nekrose av spongios muskulatur i forkammeret og hjertekammeret. Tilsynelatende frisk fisk hadde mildere forandringer i hjertet. Hos en del fisk med store hjerteforandringer var det multifokale nekroser i leveren og cellefattige drag i milten, noe som sannsynligvis var sekundærforandringer som følge av sirkulasjonsforstyrrelsene. Enkelte dødfisk hadde ingen betennelsesforandringer i hjertet, men det var likevel et stort antall forstørrede cellekjerner i spongiosum. I flere slike kjerner ble det funnet eosinofile inklusjoner. Det ble ikke påvist cytopatogen effekt (CPE) i cellekulturer som hadde blitt inokulert med vevsmateriale fra CMS-utbruddene.

CMS ble i den undersøkte perioden diagnostisert langs det meste av kysten. Omtrent halvparten av tilfellene var i fylkene Møre og Romsdal og Sør-Trøndelag. Det var liten årstidsvariasjon på innsendelsene, men det var tendens til et noe høyere antall vår og høst. På en fjerdedel av lokalitetene ble CMS-diagnosen stilt mer enn en gang i løpet av sykdomsutbruddet, enten på grunn av vedvarende helseproblemer eller uventet økning i dødeligheten. Tidsrommet mellom første og siste diagnose kunne være så stort som 11 måneder. En femtedel av lokalitetene som ble undersøkt hadde CMS-diagnoser i mer enn en generasjon.

Av to oppdrettsanlegg som ble undersøkt nærmere, fikk det ene påvist CMS allerede 8 måneder etter at fisken var satt ut i sjøen. Klinisk sykdomsutbrudd med svimere og forhøyet dødelighet viste seg imidlertid først flere måneder senere. Da økte dødeligheten så kraftig at oppdretteren til slutt valgte å forsere slaktingen for å redusere økonomiske tap. På det andre anlegget ble ikke CMS mistenkt før etter at fisken hadde gått 15 måneder i sjøen, men utbruddet varte deretter i minst to måneder. Dødeligheten under sykdomsutbruddet var betydelig lavere i dette anlegget, men var likevel et betydelig problem på lokaliteten.

Det er stort behov for å studere CMS nærmere, spesielt med tanke på å finne årsaken til sykdommen og å kunne forebygge utviklingen av det terminale stadiet. Studier av sykdomsutviklingen, spredningspotensialet og risikofaktorer for sykdomsutbrudd er nødvendig for å øke kunnskapen om CMS.

## Innledning

Kardiomyopatisyndrom (CMS), populært kalt hjertesprekk, er en alvorlig hjertesykdom som hovedsakelig rammer stor oppdrettslaks i sjø. Den ble oppdaget i Norge i 1985, og har senere blitt diagnostisert i Skottland og på Færøyene (1-3). CMS karakteriseres ved betennelse i hjertets forkammer og i den indre, spongiøse delen av hjertekammeret (4). Patologiske funn indikerer at sykdommen er av kronisk art og at den utvikler seg over lengre tid. Betennelse og vevsdød kan etter hvert gi alvorlig svekkelse eller brist i forkammerveggen, noe som medfører store sirkulasjonsforstyrrelser eller død som følge av forblødning. Fisk som rammes kan vise symptomer som sløvhets ("svimere") eller dø plutselig uten forutgående sykdomstegn (5). Dødeligheten på lokaliteten er som regel moderat, men kan være langvarig. Ettersom CMS i stor grad rammer slaktemoden fisk, kan de økonomiske tapene være betydelige (6-8).

I Norge forekommer CMS langs det meste av norskekysten, med et tyngdepunkt i Midt-Norge. I perioden 1998-2001 var det en økende forekomst av antall diagnostiserte tilfeller (5). Det er som regel oppdrettslaks som rammes, men CMS-lignende forandringer har også vært påvist hos villaks (9). CMS opptrer hele året, men det ser ut til å være flere tilfeller vår og høst, noe som kan skyldes ustabile miljøbetingelser. Fisken som rammes har i gjennomsnitt gått 400 dager i sjø, og veier 2-3 kg. Det er observert økt dødelighet i forbindelse med stressepisoder (5).

Årsaken til CMS er foreløpig ukjent, men det er fremsatt en rekke hypoteser om årsaksforholdene. Den mest debatterte er en mulig virusetiologi. Det er beskrevet funn av viruslignende partikler i hjertet fra fisk med CMS, og sykdommen har blant annet vært satt i sammenheng med nodavirus (10;11). Sikre årsakssammenhenger har imidlertid ikke blitt etablert, og det er ikke rapportert om isolasjon og karakterisering av de observerte vira. De patologiske forandringene ved CMS har vist seg å være overførbare ved eksperimentell injeksjon av filtrert vev fra syk fisk (12;13), men disse resultatene har så langt ikke vært publisert i vitenskapelige tidsskrifter.

Hos mennesker har man sett at virusinfeksjoner kan forårsake en autoimmunt betinget betennelse i hjertet, såkalt post-viral myokarditt (14;15). CMS forekommer hos fisk som har hatt andre sykdommer med kjent eller mistenkt viral årsak, og det kan per i dag ikke utelukkes at CMS kan opptre som en følgetilstand til en eller flere av disse sykdommene (1). Det er påvist en epidemiologisk sammenheng mellom utbrudd av IPN i tidlig sjøvannsfase og senere utbrudd av CMS, men dette forholdet har ikke vært undersøkt nærmere (5;6).

Det har også vært diskutert hvorvidt CMS kan opptre som følge av dårlige miljøbetingelser. De patologiske forandringene ved CMS opptrer hovedsakelig i den spongiøse delen av hjertemuskulaturen (4). Dette vevet får oksygen fra venøst blod som pumpes gjennom hjertet, og er derfor relativt dårlig oksygenert (16). Miljøfaktorer som oksygentilgang og temperatur kan derfor potensielt virke inn på hjertemuskelcellenes levevilkår. CMS kan dessuten ligne ernæringsbetingede myopatis (13). Mulige sammenhenger mellom CMS og ugunstig miljø eller føring har ikke vært undersøkt (5).

Det har i de siste årene vært lite forskning på CMS, til tross for at dette både er et utbredt og økonomisk viktig sykdomsproblem i norsk lakseoppdrett. I dette studiet ble dagens status for CMS i Norge kartlagt ved hjelp av histologiske og epidemiologiske undersøkelser. Det ble også gjort forsøk på å isolere eventuelt årsaksagens i cellekultur. Prosjektet omfattet dessuten en gjennomgang av eksisterende litteratur om CMS, som er beskrevet i en separat rapport (17).

## Materialer og metoder

### Histologi

Til sammen 33 fisk fra fire lokaliteter ble undersøkt histologisk. Samtlige lokaliteter lå i Midt-Norge og hadde nylig fått diagnosen CMS. Fra to av lokalitetene ble det tatt ut prøver fra både tilsynelatende frisk fisk og fra fersk dødfisk. Fra de øvrige lokalitetene ble det kun tatt ut prøver fra fersk dødfisk. Prøveuttaket inkluderte prøver til histologiske og virologiske undersøkelser. Vev fra pseudobranchie, gjeller, hjerte, lever, pylorusblindsekker med pankreas, milt, nyre og skjelettmuskel ble fiksert i 10 % fosfatbufret formalin og fremført til histologi ved hjelp av standard parafinvoks-teknikker og farging med hematoxylin og eosin (H&E).

### Virologi

Det ble forsøkt å isolere eventuelle virus i prøvematerialet ved hjelp av dyrking i cellekultur. Det ble brukt samme metode som er beskrevet av Kongtorp et al (18). Hjertevev og nyrevev ble homogenisert med en stomacher, fortynnet i L-15 cellemedium og sentrifugert i 10 minutter ved 1000 *g*. Væskelaget (supernatanten) ble deretter behandlet med nøytraliserende antistoff mot infeksjøs pankreasnekrose-virus (IPNV) og inokulert i cellekulturer fra CHSE-214, ASK II, ASK III, EPC og CHH-1. Cellene ble inkubert ved + 15 °C og smittematerialet ble passert tre ganger med 14 dagers mellomrom.

Spongios muskulatur fra forkammeret og hjertekammeret ble også fiksert i 3 % glutaraldehyd i 0,1 M natrium kakodylatbuffer og oversendt til Universitetet i Bergen for videre elektronmikroskopiske undersøkelser.

### Epidemiologi

Nasjonale oversikter over CMS-diagnoser og sykdomshistorikken ved de ulike lokalitetene i perioden 2000-2005, ble basert på innsendelser til VI registrert i VIs prøvejournalssystem. For å undersøke hvordan CMS opptrer i et oppdrettsanlegg, ble to lokaliteter i Midt-Norge studert nærmere ved hjelp av lokale registreringer av dødelighet, tilvekst, sykdomshistorie, mv. i utsettingsgruppen.

## Klinikk og patologi

På samtlige lokaliteter som ble undersøkt var det moderat forhøyet dødelighet som hadde pågått i flere måneder. Det var få svimere, og fisk som ble plukket opp fra dødfiskhåven var som regel i godt hold. Obduksjonsresultater av avlivede svimere eller selvdøde individer viste at de hadde store sirkulasjonsforstyrrelser. Mange hadde ytre forandringer som hudblødninger, skjellommeødem og utstående øyne. Hos de fleste var det dessuten blod i hjertehulen, og hjertets forkammer var som regel forstørret. Andre funn var fibrin over leveren og væske i bukhulen. En del fisk hadde ingen makroskopiske forandringer, til tross for at flere av dem histologisk sett var i et terminalt stadium av CMS.

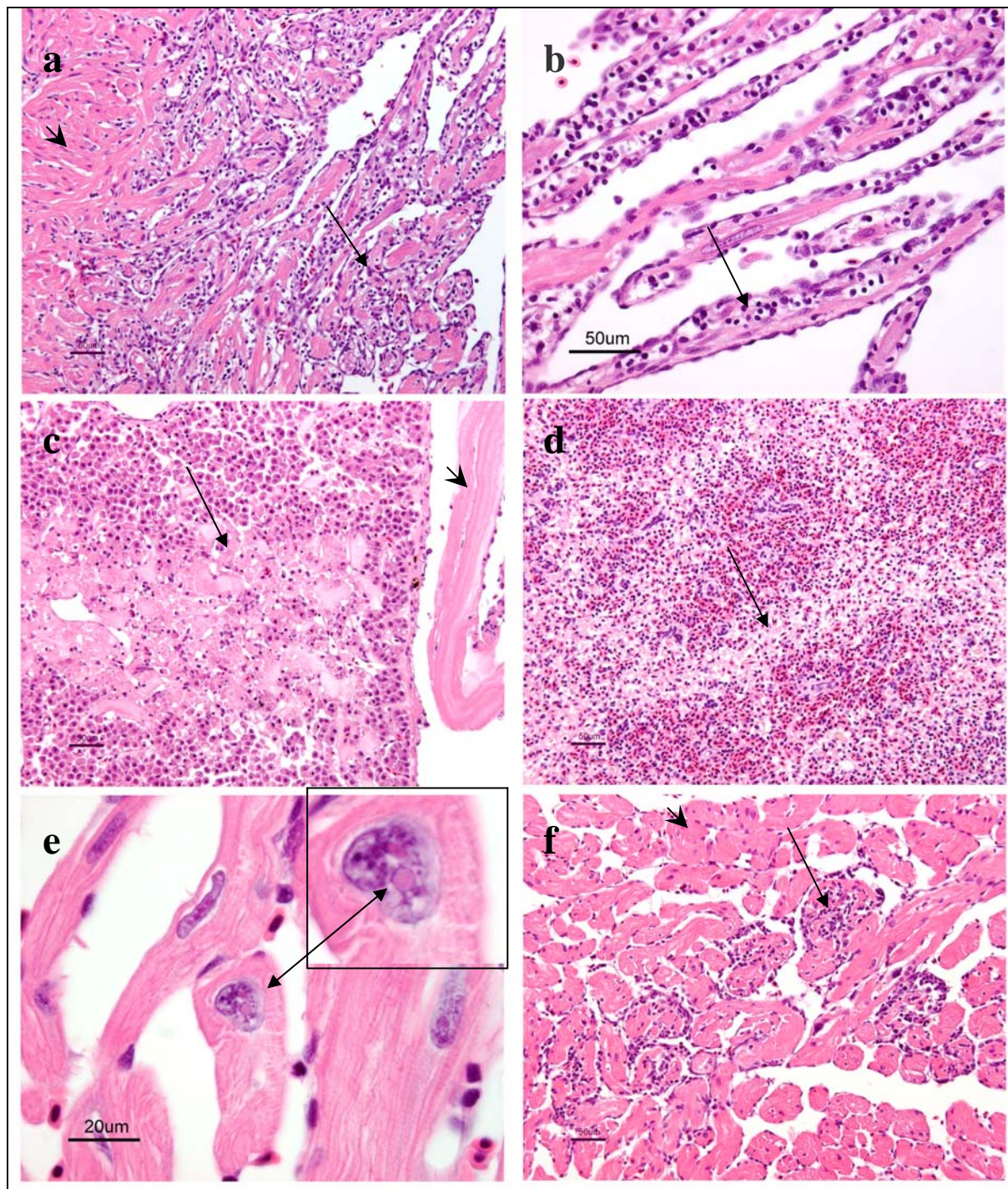
Svimere og dødfisk hadde hjerteforandringer slik de er beskrevet av Ferguson et al (4). Det var uttalt betennelse og nekrose av spongiøs hjertemuskulatur i hjertekammeret og forkammeret (fig.1 a og b). Forandringene i forkammeret var ofte mer alvorlige enn de var i hjertekammeret. De fleste fiskene hadde dessuten sparsomme eller moderate betennelsesinfiltrater i epikardiet omkring hjertekammeret. Det kompakte muskellaget i hjertekammeret var sjelden involvert i betennelsen, men i enkelte tilfeller var det moderate betennelsesforandringer også her, som regel i tilknytning til kar. Fisk med alvorlige hjerteforandringer hadde som regel multifokale levernekroser som var lokalisert både inntil kar og i noe avstand fra kar (fig.1 c). I milten var det dessuten også ofte cellefattige drag i vevet, kalt pseudolobulering (fig.1 d). Til tross for at man ikke vet årsaken til disse forandringene, setter man både levernekroser og pseudolobulering i sammenheng med sekundære forandringer som følge av sirkulasjonsforstyrrelser. Tre dødfisk som ikke hadde histopatologiske forandringer som kunne settes i sammenheng med CMS eller noen annen kjent sykdom, hadde flere hypertrofiske cellekjerner med eosinofile inklusjoner i spongiosum (fig.1 e). Det ble ikke observert slike intranukleære inklusjoner hos fisk med alvorlige betennelsesforandringer i hjertet.

Hos tilsynelatende frisk fisk tatt ut ved tilfeldig utvalg under pågående CMS-utbrudd i samme merd, var det kun sparsomme til moderate hjerteforandringer i spongiøs muskulatur i hjertekammeret (fig.1 f). Det samme gjaldt for forkammeret, med unntak av ett individ som hadde uttalte forandringer her. Det så altså ut til at fisk som ikke viste kliniske tegn hadde hjerteforandringer, men at disse ikke var på langt nær så alvorlige som hos svimere eller dødfisk. Det ble ikke observert forandringer i andre organer hos disse individene.

| Lokalitet | Antall undersøkt | Kliniske symptomer | Obduksjonsfunn som ga CMS-mistanke | Terminale hjerteforandringer (histologi) |
|-----------|------------------|--------------------|------------------------------------|--|
| 1         | 13               | 4                  | 3                                  | 5  |
| 2         | 5                | 5                  | 5                                  | 3  |
| 3         | 10               | 5                  | 5                                  | 6  |
| 4         | 5                | 5                  | 5                                  | 4  |

Tabell 1:  
Undersøkelse av fisk fra fire CMS-utbrudd.





**Figur 1:**

Histologisk undersøkelse av fisk fra CMS-utbrudd. **a)** I det terminale stadiet er det uttalt betennelse i spongiosum i hjertekammeret og forkammeret (pil). Kompaktum er vanligvis ikke affisert (pilhode). **b)** Ved høyere forstørrelse ser man at betennescellene nærmest fortrenger normalt muskelvev i den spongjøse delen av hjertemuskulaturen (pil). **c)** I leveren kan det bli multifokale nekroser (pil) og fibrinøs perihepatitt (pilhode). **d)** Miltvevet kan deles opp av lyse drag (pil), kalt pseudolobulering. **e)** Hos tre individer med milde hjerteforandringer ble det observert eosinofile intranukleære inklusjonslegemer (pil). Et forstørret bilde av cellekjernen er infelt. **f)** Tilsynelatende frisk fisk hadde multifokale betennelsesforandringer (pil), omgitt av normalt muskelvev (pilhode).

## Virologi

Dyrkingsforsøk på det innsamlede materialet ga negativt resultat. Ingen av de inokulerte cellekulturene viste tegn til cytopatogen effekt (CPE) i studieperioden. Dette innebærer ikke nødvendigvis at CMS ikke er forårsaket av et virus. Det kan for eksempel dreie seg om et virus som ikke er i stand til å infisere de cellekulturene som ble benyttet i dette forsøket. En annen forklaring kan være at et eventuelt årsaksvirus krever spesielle betingelser for å vokse i cellekultur, eller at det befinner seg i et annet vev enn de som ble testet i dette studiet.

Tidspunktet for prøveuttaket kan også være av betydning; man kan tenke seg et scenario der virus er tilstede i organismen tidlig i sykdomsforløpet, for deretter å skilles ut av kroppen før fisken har vist tegn til sykdom. De histopatologiske forandringene man ser ved CMS hos svimere og dødfisk har sannsynligvis utviklet seg gradvis over flere måneder. Man kan derfor ikke være sikker på at prøver tatt ut midt under et sykdomsutbrudd inneholder et eventuelt årsaksagens. Det kreves derfor mer forskning for å kunne fastslå om CMS skyldes et virus, og for å kunne ha håp om å lykkes med å isolere og karakterisere dette.

## Epidemiologi

### Antall utbrudd

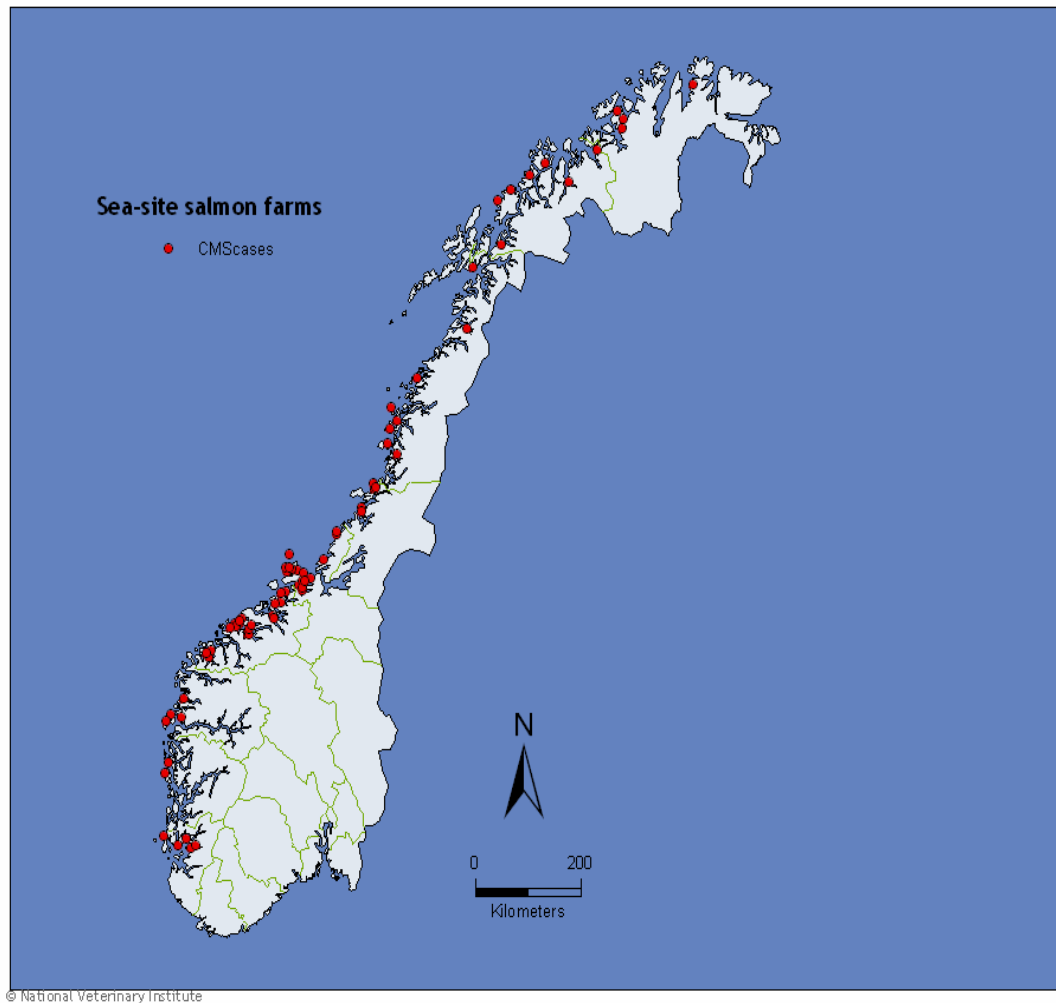
I 2004 ble diagnosen CMS stilt på 84 lokaliteter i Norge, mens antallet for 2005 var 77. Da CMS ikke er en meldepliktig sykdom, er antall sykdomstilfeller i løpet av et år meget usikkert. Det ser likevel ut til at CMS er et betydelig problem for oppdrettsnæringen, med et høyt antall nye tilfeller per år. I de dataene som er undersøkt, er det ikke holdepunkter for noen risikoforskjell mellom høst- og vårutsatt fisk for utbrudd av CMS. Dette er i samsvar med tidligere undersøkelser (6). De siste to årene er det påvist CMS langs det meste av kysten, fra Rogaland til Finnmark (tabell 2 og figur 2). Det var ingen CMS-diagnoser så langt sør som i Vest-Agder i denne perioden, og CMS ble heller ikke påvist i Sogn og Fjordane i 2005. De fleste sykdomstilfellene ser ut til å forekomme i Midt-Norge, med hovedvekt på Møre og Romsdal og Sør-Trøndelag.

| Fylke            | CMS 2004    | CMS 2005    | Totalt     |
|------------------|-------------|-------------|------------|
| Finnmark         | 6 (7,1 %)   | 2 (2,6 %)   | 8          |
| Hordaland        | 2 (2,4 %)   | 8 (10,4 %)  | 10         |
| Møre og Romsdal  | 19 (22,6 %) | 24 (31,2 %) | 43         |
| Nordland         | 13 (15,5 %) | 7 (9,1 %)   | 20         |
| Nord-Trøndelag   | 5 (6,0 %)   | 5 (6,5 %)   | 10         |
| Rogaland         | 7 (8,3 %)   | 7 (9,1 %)   | 14         |
| Sogn og Fjordane | 4 (4,8 %)   | 0 (0 %)     | 4          |
| Sør-Trøndelag    | 18 (21,4 %) | 19 (24,7 %) | 37         |
| Troms            | 10 (11,9 %) | 5 (6,5 %)   | 15         |
| <b>Totalt</b>    | <b>84</b>   | <b>77</b>   | <b>161</b> |

### Tabell 2:

CMS-diagnoser fordelt fylkesvis, angitt med eksakt antall og som prosent av det totale antallet diagnoser samme år.



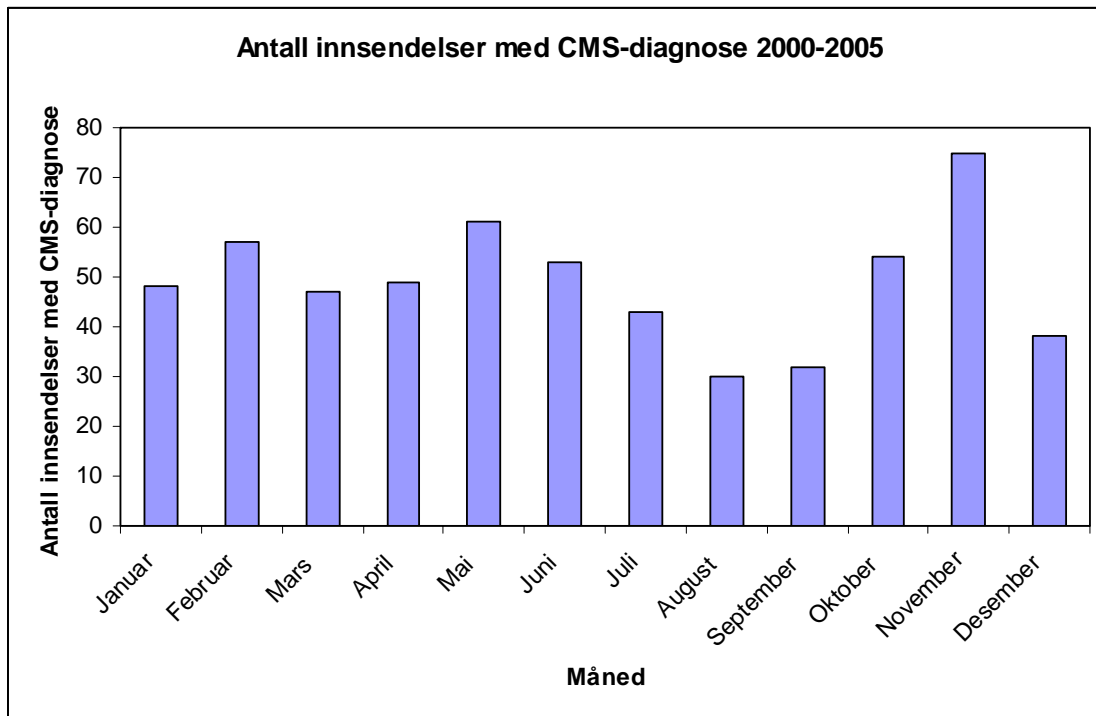


**Figur 2:**

Kart over lokaliteter med CMS-utbrudd i 2004 og 2005. CMS forekommer over hele landet, men er sterkt konsentrert i Møre og Romsdal og Sør-Trøndelag.

### Årstidsvariasjoner

CMS diagnostiseres i alle årets måneder. Veterinærinstituttet mottar prøver fra anlegg med CMS-utbrudd relativt jevnt utover året, med en liten økning vår og høst (figur 3). Ved en del tilfeller sendes det prøver fra samme lokalitet mer enn en gang under et utbrudd, som regel i tilknytning til endringer i dødelighet eller sykdomsmønster. Antall innsendelser gir derfor et bilde av stadier i CMS-utbruddene som gir synlige tegn på sykdom.



**Figur 3:**

Månedsvis fordeling av CMS-diagnoser på prøver innsendt til Veterinærinstituttet i årene 2000-2005.

### Nye CMS-diagnoser i samme eller senere generasjoner

I perioden 2000-2005 fikk omtrent en fjerdedel av lokalitetene med CMS-utbrudd ny CMS-diagnose på samme fiskegruppe i løpet av sjøvannsperioden. Nye innsendelser skyldes enten vedvarende sykdomsproblemer eller registrering av forhøyet dødelighet etter en roligere periode. De fleste av de nye CMS-diagnosene var mellom en og tre måneder etter første diagnose, men på mange lokaliteter hadde man siste CMS-påvisning svært lang tid etter den første. På enkelte lokaliteter ble ny diagnose faktisk stilt så sent som 11 måneder etter at sykdommen var oppdaget første gang. CMS ser altså ut til å kunne vedvare i mange måneder på lokaliteten, og derved gi betydelige tap.

En del oppdrettere opplever dessuten at CMS opptrer gjentatte ganger på samme lokalitet. I det undersøkte materialet ser man at det på en femtedel av lokalitetene med CMS-diagnose har vært påvist CMS i flere generasjoner. Det er som regel to generasjoner som har fått CMS-utbrudd, men i en del tilfeller er det tre generasjoner på samme lokalitet med denne diagnosen. I de undersøkte dataene var det kun en lokalitet hvor CMS var påvist i fire generasjoner i perioden 2000-2005. Gjentatte utbrudd på samme lokalitet kan være et enda større problem enn undersøkelsen viser, da det er mulig at man i en del tilfeller gjenkjenner sykdomstegnene og dermed lar være å sende inn prøver til histopatologiske undersøkelser.

# CMS på lokalitetsnivå - to eksempler

## Bakgrunnsopplysninger og sykdomsutvikling

Sykdomsutviklingen hos fisk på to oppdrettsanlegg med CMS-utbrudd i løpet av produksjonssyklusen ble undersøkt nærmere. Begge anleggene befant seg i Sør-Trøndelag. Den ene fiskegruppen (anlegg 1) var utsatt på en sjølokalitet om høsten som 0-åringer. Fisken ble sortert og flyttet til en annen lokalitet etter 10-12 måneder i sjøen. Det var problemer med dårlig smoltifisering etter utsett i sjø, men ellers var det ingen sykdomsutbrudd før CMS ble påvist første gang. Mellom første og andre gangs påvisning av CMS ble det påvist parvikapsulose (infeksjon med parasitten *Parvicapsula pseudobranchicola*) og proliferativ gjellebetennelse.

Den andre fiskegruppen (anlegg 2) var utsatt om våren som 1-åringer. Etter at fiskegruppen hadde gått fire måneder i sjøen, ble anlegget supplert med en mindre gruppe 0-åringer på samme lokalitet. Denne høstutsatte fisken fikk ikke utbrudd av CMS, til tross for at 1-åringene i nabomerder ble syke. Fisken på anlegg 2 ble ikke flyttet i løpet av sjøvannsperioden, men ble i likhet med den fiskegruppen på anlegg 1 sortert etter ca ett år i sjøen. Rett etter sjøutsett var det utbrudd av IPN på lokaliteten, og det ble påvist og behandlet mot bendelmark noen måneder senere. Det var deretter ingen sykdomsdiagnoser før det ble påvist CMS, til tross for at det hadde vært påfallende dårlig appetitt i fiskegruppen i mange måneder forut for sykdomsutbruddet.

## Miljøforhold på lokalitetene

På begge anlegg var man nøye med å rense nøtene for å sørge for optimale forhold for fisken. Miljøundersøkelser på anlegg 1 viste at det var gode bunnforhold med normal fauna, samt god vannkvalitet med lite ferskvannsinnblanding på den andre lokaliteten. Den første lokaliteten som ble brukt før sortering og flytting av fisken, ble ikke undersøkt ved hjelp av slike bunnprøver. Vannstrømmen på lokalitetene som ble brukt til fiskegruppen, ble ansett for å være moderat på den første lokaliteten og god på den andre lokaliteten.

Det ble ikke foretatt tilsvarende miljøundersøkelser på lokalitet 2, men av interesse kan nevnes at oppstrøms for denne lå en lokalitet hvor det hadde vært CMS-utbrudd med høy dødelighet 8-10 måneder før CMS ble påvist på den studerte fiskegruppen. Man hadde også erfart tidligere at når fisken ble sultet og overflyttet til en slaktermerd som ble slept over til et nærliggende slakteri, ble dødeligheten redusert dramatisk.

## CMS-utbruddene

På anlegg 1 ble CMS påvist på en dødfisk allerede åtte måneder etter utsett i sjø, noe som er oppfattet som uvanlig tidlig for denne sykdommen. Da var dødeligheten lav. Ny CMS-diagnose ble stilt sju måneder senere, etter at det hadde blitt registrert forøket dødelighet på lokaliteten. Det var den største fisken som først ble syk, og dødeligheten så ut til å bre seg gradvis over hele lokaliteten. Tre til fire måneder etter den andre CMS-diagnosen så utbruddet ut til å nå et foreløpig klimaks, med kraftig forhøyet dødelighet. I en av utsettsgruppene var det da en

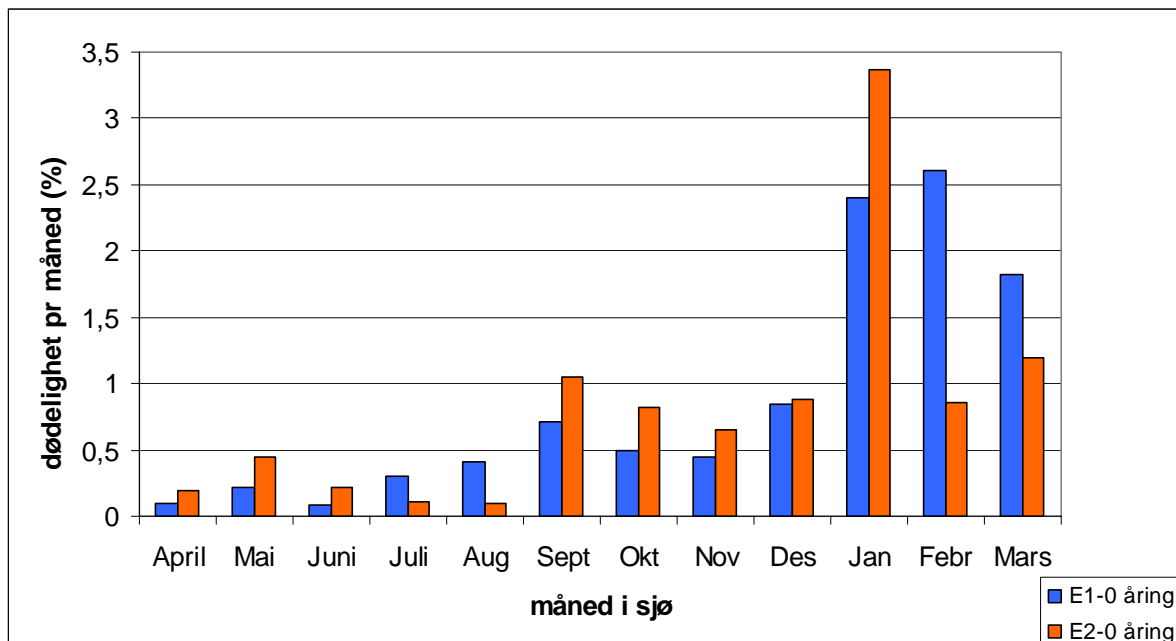
dødelighet på 3,9 % i løpet av en måned. For å redusere skadeomfanget, ble det igangsatt forsert slakting på lokaliteten fem måneder etter den andre CMS-diagnosen. Da hadde sykdomsutbruddet forårsaket vedvarende høy dødelighet i fiskegruppen i omtrent sju måneder.

Utbruddet på anlegg 2 hadde et mer klassisk forløp. Der hadde fisken gått 15 måneder i sjøen når CMS ble påvist første gang. Da var det forhøyet dødelighet i hele 1-åringsgruppen, men ikke unormal andel av svimere. 0-åringsgruppen var ikke affisert. Ved neste gangs diagnose to måneder senere var dødeligheten fortsatt forhøyet, og på grunnlag av tidligere erfaringer ble det ventet at CMS-utbruddet ville vare til slakting 3-5 måneder senere. Det var lavere totaldødelighet på anlegg 2 enn på anlegg 1, og selv om dødeligheten var økende ved andre gangs påvisning av sykdommen, var det ikke noen tilsvarende dødelighetstopp i dette anlegget. Oversikt over dødeligheten ved de to lokalitetene er vist i figur 4.

Fisk på anlegg 1 hadde altså hjerteforandringer mange måneder før dødeligheten begynte å stige i fiskegruppen. Oppdagelsen av CMS på dette anlegget kan ha vært tilfeldig, ettersom det ikke egentlig var tegn til et begynnende sykdomsutbrudd. Klassiske obduksjonsfunn førte likevel til at fiskehelsetjenesten mistenkte CMS. De histopatologiske funnene ved sykdommen har en kronisk karakter, noe som indikerer at CMS kan ha vært under utvikling i lang tid allerede ved første innsendelse.

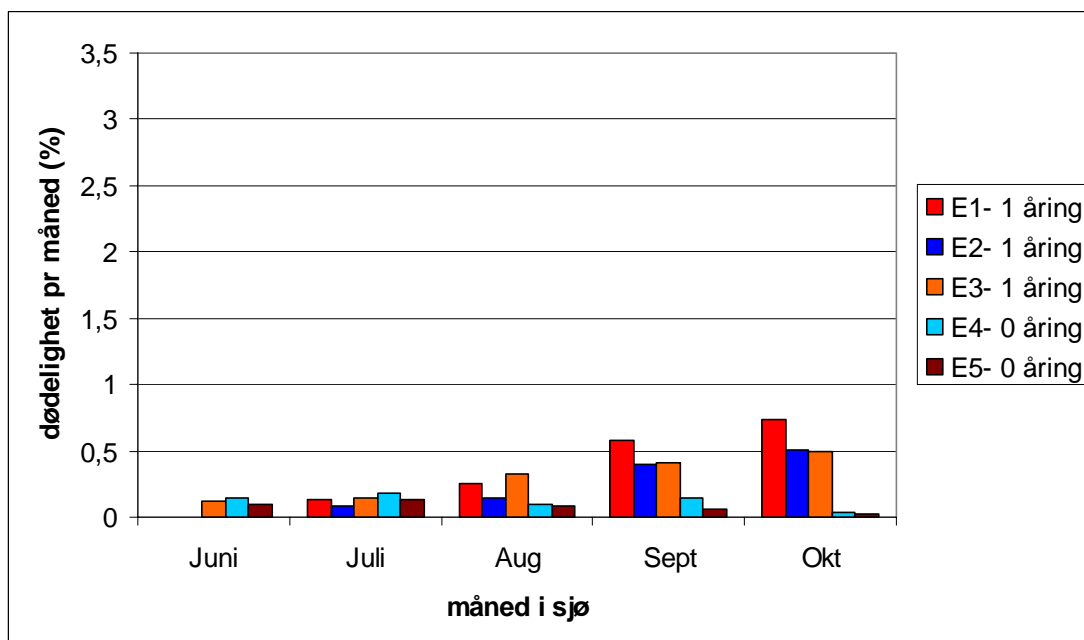
I anlegg 2 ble ikke CMS diagnostisert før fisken var relativt stor, men det hadde vært uforklarlig dårlig appetitt på lokaliteten i lang tid. Det ble dessuten undersøkt prøver av syk fisk fra dette anlegget omtrent ett år etter utsett, men det var ikke mulig å fastslå årsaken til at disse individene hadde vist symptomer. Fem måneder senere fant man tegn til CMS. Det er uklart hvor tidlig sykdommen vanligvis oppstår i fiskegruppen, men det er sannsynlig at den utvikler seg over meget lang tid, før man oppdager symptomer. Dersom CMS er forårsaket av et smittomt agens, er det derfor sannsynlig at smitte kan spres på et tidspunkt hvor det ikke foreligger mistanke til sykdom i populasjonen.

Figur 4: Kardiomyopatisyndrom (CMS) på to anlegg i Sør-Trøndelag. Dødelighet i tiden etter første gangs påvisning av sykdommen.



**a) dødelighet på anlegg 1**

Diagnosen CMS ble første gang stilt i april, og deretter i oktober samme år. Det var da en kraftig forøket dødelighet på lokaliteten som varte ved til det ble igangsatt forsert slakting i mars året etter.



**b) dødelighet på anlegg 2:**

På anlegg 2 ble CMS-diagnosen stilt første gang i august, og dødeligheten var stigende ved neste CMS-diagnose i oktober samme år.

## Avslutning og videre forskning

CMS er et helseproblem som gir store økonomiske konsekvenser for oppdretterne som rammes. Det er også et betydelig velferdsproblem for laksepopulasjonen. Sykdommen forekommer over hele landet, og gir store tap fordi det som regel er slaktemoden fisk som dør. Midt-Norge, særlig Møre og Romsdal og Sør-Trøndelag, er spesielt hardt rammet av CMS, men det er mange tilfeller også i de andre landsdelene hvert år. En del oppdrettsanlegg har spesielle utfordringer med gjentatte CMS-utbrudd, noe som skaper frustrasjoner og vanskelige driftsvilkår. Ofte må man ty til drastiske tiltak som fôringsstopp eller tidlig utslakting for å redusere tapene.

Oversikt over prøver som sendes til Veterinærinstituttet viser at det stilles CMS-diagnoser gjennom hele året. Sykdom forårsaket av CMS ser derfor ikke ut til å være tilknyttet noen spesiell årstid, selv om det er en noe høyere frekvens vår og høst. I data fra innsendte prøver er det heller ikke holdepunkter for å hevde at tidspunktet for utsetting i sjø betyr noe for risikoen for senere CMS-utbrudd. Det er imidlertid behov for å kartlegge risikofaktorer for CMS nærmere ved hjelp av epidemiologiske undersøkelser.

Sykdomsbildet ved CMS er i all hovedsak i samsvar med vitenskapelig publiserte beskrivelser av makroskopiske og mikroskopiske funn (2;4;19). Det terminale stadiet er sterkt preget av sirkulasjonsforstyrrelser hos fisken, og de histopatologiske forandringene i hjertet er svært alvorlige. Funn av mildere, mer multifokale betennelsesforandringer hos klinisk frisk fisk som er avlivet under sykdomsutbruddene, ligner antatt tidlige stadier av sykdommen (4). Longitudinelle studier av CMS-utbrudd kan gi en bedre oversikt over sykdomsutviklingen i fiskegrupper som rammes.

I dette studiet lyktes man ikke med å isolere virus fra fisk med CMS, men dette arbeidet bør likevel videreføres. Funn av intranukleære inklusjoner hos selvdød fisk med små hjerteforandringer kan gi mistanke om tilstedeværelse av virus i vevet, og dette fenomenet bør derfor undersøkes nærmere i senere studier. Det er beskrevet både intranukleære og intracytoplasmatiske inklusjoner fra noen studier av CMS (2;3), men dette er tydeligvis ikke konstante funn. For eksempel ble det ikke funnet inklusjoner ved en undersøkelse av CMS i Norge i slutten av 1980-årene (4). Det var heller ikke noe konstant funn i dette studiet, men videre undersøkelser kan kanskje gi svar på om det er en sammenheng mellom disse observasjonene og CMS.

Undersøkelsen av CMS-utbrudd på to ulike oppdrettsanlegg, samt opplysninger fra gjentatte innsendelser fra samme utbrudd, antyder at sykdommen kan oppstå på relativt liten fisk, for deretter å utvikle seg over lang tid. Når det bryter ut klinisk sykdom i fiskegruppen, er skadene i hjertet ofte så omfattende at det skal lite stress til før dødeligheten øker dramatisk. Et mål med videre forskning må derfor være å kunne forebygge utviklingen av dette terminale stadiet. Gjennom studier av produksjons- og sykdomsutviklingen i oppdrettsanlegg som opplever gjentatte CMS-utbrudd, vil man kunne øke kunnskapen om hvordan sykdommen affiserer fiskegruppen, samt hvilke patologiske prosesser som skjer i kroppen. Smitteforsøk og mer inngående mikrobiologiske undersøkelser vil kunne gi informasjon om CMS



er forårsaket av et infeksjøs agens. Andre mulige årsaksfaktorer bør også studeres nærmere. Det er sannsynlig at årsaksforholdene er komplekse, og at det er flere faktorer som sammen fører til sykdom. Dette skaper store utfordringer for forskningen på CMS, og gjør det nødvendig å ta i bruk ulike tilnæringsmetoder for å kunne forstå sykdomsproblemet.

## Takk

Dette arbeidet ble initiert av Fiskeri- og havbruksnæringens landsforening, FHL Havbruk og finansiert av Fiskeri- og havbruksnæringens forskningsfond, FHF.

En stor takk rettes til Havbrukstjenesten AS, Fiskehelse BA og oppdretterne som har bidratt med verdifullt materiale til denne undersøkelsen!

Takk også til M. Heum og H. Welde ved Seksjon for fiskehelse, Veterinærinstituttet, for teknisk assistanse.

## Referanser

- (1) Taksdal T, Ferguson HW, Falk K, Poppe TT, Tørud B, Østvik A. Cardiomyopathy (CMS) in Atlantic salmon: experimental transmissibility and pathogenesis. Prosjektbeskrivelse for søknad til NFR 2005.
- (2) Rodger H, Turnbull T. Cardiomyopathy syndrome in farmed Scottish salmon. *The Veterinary Record* 2000; 146:500-501.
- (3) Amin AB, Trasti J. Endomyocarditis in Atlantic salmon in Norwegian sea farms. *Bulletin for the European Association of Fish Pathologists* 1988; 8(4):70-71.
- (4) Ferguson HW, Poppe T, Speare DJ. Cardiomyopathy in farmed Norwegian salmon. *Diseases of Aquatic Organisms* 1990; 8:225-231.
- (5) Skrudland A, Poppe TT, Jarp J, Brun E. Hjertesprekk hos norsk oppdrettslaks. En feltundersøkelse. Veterinærinstituttet, 2002.
- (6) Brun E, Poppe TT, Skrudland A, Jarp J. Cardiomyopathy syndrome in farmed Atlantic salmon *Salmo salar*: occurrence and direct financial losses for Norwegian aquaculture. *Diseases of Aquatic Organisms* 2003; 56:241-247.
- (7) Østvik A, Kjerstad A. En kartlegging av utbredelse, tap og økonomiske konsekvenser av kardiomyopatisyndrom (CMS) og andre hjertelidelser på Atlantisk laks. *Fiskehelse* 2003; 2:15-18.

- (8) Østvik A, Kjerstad A. En kartlegging av utbredelse, tap og økonomiske konsekvenser av kardiomyopatisyndrom (CMS) og andre hjertelidelser på Atlantisk laks. 2003.
- (9) Poppe TT, Seierstad SL. First description of cardiomyopathy syndrome (CMS)-related lesions in wild Atlantic salmon *Salmo salar* in Norway. *Diseases of Aquatic Organisms* 2003; 56:87-88.
- (10) Grotmol S, Totland GK, Kryvi H. Detection of a nodavirus-like agent in heart tissue from reared Atlantic salmon *Salmo salar* suffering from cardiac myopathy syndrome (CMS). *Diseases of Aquatic Organisms* 1997; 29:79-84.
- (11) Watanabe K, Økland S, Holand T, Midttun B, Nylund A. Hjertesprekk (CMS): Forårsaket av virus? *Norsk Fiskeoppdrett* 1995; 21:28-29.
- (12) Nylund A. Hjertesprekk, kardiomyopatisyndrom (CMS). *Fiskehelse* 1, 29-37. 2001.
- (13) Vågnes Ø, Nylund A, Poppe TT. Kardiomyopatisyndrom. I: Poppe TT (red.) *Fiskehelse og fiskesykdommer*. Oslo: Universitetsforlaget, 1999: 153-154.
- (14) Maisch B, Ristic AD, Hufnagel G, Pankuweit S. Pathophysiology of viral myocarditis. The role of humoral response. *Cardiovascular Pathology* 2002; 11(2):112-122.
- (15) Eriksson U, Penninger JM. Autoimmune heart failure: new understandings of pathogenesis. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2005; 37(1):27-32.
- (16) Poppe TT, Johansen R, Sverdrup A, Helle KB, Kongtorp RT, Krogdahl Å et al. *Hjertevalgningen 2004. Rapport om hjertelidelser hos laks og regnbueørret*. Tørud B, Hillestad M (red.) 2004.
- (17) Kongtorp RT, Taksdal T, Lillehaug A. Cardiomyopathy syndrome (CMS): a literature review. *Veterinærinstituttet*, 2005.
- (18) Kongtorp RT, Kjerstad A, Guttvik A, Taksdal T, Falk K. Heart and skeletal muscle inflammation in Atlantic salmon, *Salmo salar* L.: a new infectious disease. *Journal of Fish Diseases* 2004; 27:351-358.
- (19) Bruno DW, Poppe TT. Diseases of uncertain aetiology. Cardiac myopathy syndrome. I: *A colour atlas of salmonid diseases*. London: Academic press, 1996: 140-141.